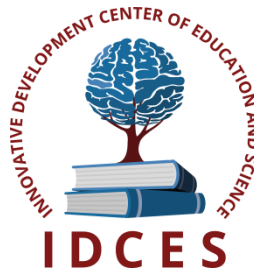


**ИННОВАЦИОННЫЙ ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ**  
**INNOVATIVE DEVELOPMENT CENTER OF EDUCATION AND SCIENCE**



## **АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ**

### **Выпуск II**

**Сборник научных трудов по итогам  
международной научно-практической конференции  
(10 февраля 2015г.)**

**г. Новосибирск  
2015 г.**

3. Mashkovsky M.D. /Medicines: M.: Publ. House of the Medicine, 2012.
4. Occupational disease: Textbook for students of institutions of higher professional education. Editor N.F. Izmerov. - M.: Publishing Centre «Academy», 2013. – P. 423-432,434-458.
5. Sadovskaya N.YU. Patent for invention № 2238749\2002. The Russian Agency for patents and trademarks. Federal Institute of industrial property.-M.:2002.

## **СЕКЦИЯ №22. НАРКОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 14.01.27)**

## **СЕКЦИЯ №23. НЕЙРОХИРУРГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 14.01.18)**

### **ПРИМЕНЕНИЕ РИЛУЗОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННОЙ ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА СПИННОГО МОЗГА В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ**

**Сальков Н.Н., Дзяк Л.А., Царев А.В., Йовенко И.А., Масляж А.П., Зозуля Н.А.**

Днепропетровская медицинская академия, г.Днепропетровск, Украина

КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И.Мечникова», г.Днепропетровск, Украина

Вступление. В 1995 г. американское управление по контролю за продуктами и лекарствами Food and Drug Administration (FDA) одобрило клиническое использование препарата рилузол (рилутек). Препарат – блокатор кальциевых каналов, обладает способностью ограничивать повреждение двигательных нейронов, ингибируя высвобождение глутамата, в связи с чем, использовался в лечении пациентов с боковым амиотрофическим склерозом. В августе 2009 г., под руководством Michael Fehlings и North American Clinical Trial Network (NACTN), начали исследовать эффективность препарата у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой. Были проведены рандомизированные исследования и доказаны его нейропротекторные свойства и влияние на снижение глутаматэргической эксайтотоксичности у пациентов этой группы. Оценка проводилась по шкалам American Spinal Injury Association (ASIA), Spinal Cord Independence Measure (SCIM) [1,2,4,5,7,8].

Патогенез позвоночно-спинномозговой травмы имеет бифазное течение. Первичное повреждение спинного мозга происходит непосредственно в момент травмы, образуя зону ушиба – сдавления спинного мозга. Отмечаются нарушения местной сосудистой сети, вызывая отек и геморрагию в хорошо васкуляризируемом сером веществе и в меньшей степени в белом. В зоне повреждения возникает паралич нейронов вовлеченных в моторные, сенсорные и автономные функции [2,9].

Вторичная травма развивается вследствие сосудистой дисфункции, ишемии, глутаматэргической эксайтотоксичности, воспаления и апоптоза клеток. Как правило, развитие второй фазы происходит в течение первых 24-48 часов. Вследствие изменения местной саморегуляции кровяного давления в области первичного повреждения возникает сосудистый спазм и происходит нарушение микроциркуляции, которое может усиливаться системной гипотензией (геморрагическим, нейрогенным шоком). Сосудистый спазм развивается в первые часы после травмы, способствует выбросу вазоактивных факторов, таких как гистамин и оксид азота и является ведущим фактором ишемии в поврежденном участке спинного мозга. Происходит нарушение метаболического гомеостаза вследствие дисфункции  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , глутамата. Возникает внутриклеточное увеличение аксонального  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , что влечет за собой отказ ионных насосов, инактивацию ионных каналов и мембранную деполяризацию. В результате происходит дисфункция транспорта глутамата и его внеклеточное накопление, нарушающее глиальную и аксональную функции. Глутамат является основным нейротрансмиттером процессов возбуждения в ЦНС и играет определенную роль в гибели клеток. Активация синтеза глутамата имеет патогенетическое значение при нейродегенеративных заболеваниях мозга (глутамат оказывает повреждающее действие на нейроны и может способствовать гибели клеток при повреждениях различной этиологии). Активация глутаматной передачи приводит к ослаблению спонтанной локомоции, а уменьшение глутаматных влияний усиливает моторику. Предполагают, что рилузол блокирует процесс высвобождения глутамата. Изменения энергетического метаболизма приводит к истощению АТФ, глюкозы, увеличению соотношения

лактат/пируват, являющегося показателем гипоксии. Митохондрии продуцируют активные формы кислорода – супероксидный анион-радикал ( $O_2^-$ ) и перекись водорода ( $H_2O_2$ ). Реакция  $O_2^-$  с NO, образует пероксинитрит ( $-ONOO$ ), который является одним из самых токсичных свободных радикалов, повреждающих белки, ДНК и липиды. Чрезмерное внутриклеточное накопление  $Ca^{2+}$  заканчивается нейрональной смертью и аксональной дегенерацией [2,3,6,9].

Учитывая патогенез позвоночно-спинномозговой травмы, препаратом способным ограничить обширность вторичных изменений спинного мозга, блокируя высвобождение глутамата является рилузол. Химическая формула препарата: 2-амино-6-трифлюорометоксибензотиазол. Молекулярная формула:  $C_8H_5F_3N_2OS$ . Абсорбция после перорального приема быстрая и составляет 90%, абсолютная биодоступность - 60%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60-90 мин и составляет 173 нг/мл. Уровень и степень абсорбции снижается до 44% после приема рилузола вместе с пищей, содержащей большое количество жира. Рилузол распределяется во всех тканях организма, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

В наших клинических исследованиях мы проанализировали эффективность стандартного комплексного лечения с использованием рилузола.

Цель: исследовать эффективность действия рилузола у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой в остром и раннем периодах.

Материалы и методы. На лечении в КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», с января 2013 по январь 2015г.г. находилось 15 пациентов с осложненной позвоночно-спинномозговой травмой шейного отдела позвоночника, которым в комплексной стандартной терапии использовали рилузол. Возраст пациентов соответствовал 18-70 лет. Степень тяжести неврологических расстройств пациентов по шкале ASIA соответствовала A-D.

У 14 пациентов препарат применяли после проведения декомпрессивно-стабилизирующей операции. Из них 9 пациентов было прооперировано в течение первых 3-х суток, а 5 в период между 3 и 6 сутками. В одном наблюдении отмечалась травма по типу SCIWORA, без признаков компрессии спинного мозга, в связи с чем, операция не производилась.

Интенсивная терапия у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой была направлена на 4 патогенетических механизма: 1) сосудистых расстройств – нарушение сосудистой ауторегуляции, вазоспазма, тромбоза; 2) электролитного дисбаланса, энергетического метаболизма, отека; 3) глутаматэргической эксайтотоксичности, накопления свободных радикалов, перекисного окисления липидов; 4) замедление клеточного некроза и апоптоза.

Наряду с местными изменениями мозгового вещества, в процесс запускается каскад механизмов вызывающих кардио-пульмональную дисфункцию, изменение фибринолитической активности крови, которые представляют реальную угрозу жизни пациента, а также являются порочным кругом, усиливающим вторичные изменения спинного мозга. Ключевой ролью интенсивной помощи является коррекция кардиопульмональной дисфункции, как фактора профилактики вторичной травмы поврежденного мозга. Всем пациентам, поступившим не позднее 3-х часов с момента травмы, проводилась инфузия метилпреднизолона в течение 24 часов (30 мг/кг болюс, затем 5.4 мг/кг в час – 23 часа). Если временной промежуток соответствовал периоду между 3 и 8 часами, введение препарата проводили в течение 48 часов (30 мг/кг болюс, затем 5.4 мг/кг – 48 часов). После истечения 8 часов с момента травмы метилпреднизолон не применяли. Критерием введения являлись исследования NASCIS II и NASCIS III. Вследствие длительного и позднего введения высоких доз препарата у спинальных больных повышается вероятность развития осложнений: желудочно-кишечные кровотечения, высокий процент раневой инфекции, пневмонии, респираторный дистресс синдром, дыхательная недостаточность, высокий процент эмболии легких, сепсиса.

Использование рилузола начинали как можно в более ранние сроки, но не позднее 7 суток, в дозе 50 мг через каждые 12 часов в течение 3-х недель per os.

Для оценки эффективности лечения использовали шкалу неврологических расстройств ASIA.

Результаты и их обсуждение.

В группе больных с неврологическими расстройствами ASIA – A (6 пациентов), неврологическое улучшение по шкале ASIA отмечалось у одного пациента. Уровень восстановления соответствовал «B». У остальных пациентов положительная динамика проявлялась в виде увеличения мышечной силы в 3-х ключевых группах мышц верхних конечностей (сгибателях и разгибателях предплечья, разгибателях кисти), отсутствовала отрицательная динамика в неврологическом статусе, нейрогенный шок был менее длительный (до 7 суток). Шок проявлялся в виде гемодинамической нестабильности, возникновения гипотензии и парадоксальной брадикардии, брадиаритмии, включающей в себя брадикардию и атриовентрикулярный блок. Пациенты

нуждались в постоянном мониторинге и находились на вазопрессорной поддержке (артериальное давление поддерживалось > 85 мм.рт.ст.) в течение 2-7 суток.

В процессе лечения трахеостомия и аппаратное вспомогательное дыхание не применялись. Осложнений в виде пневмонии, тромбоэмболии, язвенных кровотечений также не отмечалось.

У пациентов с ASIA – B (5 наблюдений) в 2-х случаях был отмечен переход в группу «C». Оценка проводилась на 21 сутки. Движения в ключевых группах мышц соответствовали 1-2 баллам. Нейрогенный шок отсутствовал во всех случаях.

В 3-х наблюдениях с нарушением ASIA – C на 21 сутки движения восстановились до 4-х баллов у 2-х больных.

У 1 пациента по шкале ASIA нарушения соответствовали уровню «D». При осмотре через 3 недели убедительной разницы мышечной силы выявлено не было.

Анализ результатов исследования показал, что в целом применение рилузола имеет позитивный результат. По нашему мнению, в случаях, при которых отсутствовал положительный эффект, преобладающим было влияние первичной травмы – очага ушиба спинного мозга. Согласно патогенезу и механизму действия рилузола, несомненным являлся тот факт, что в наших наблюдениях у пациентов отсутствовала выраженность вторичных изменений в спинном мозге, что клинически проявлялось отсутствием отрицательной динамики в неврологическом статусе (признаков восходящего отека, длительности нейрогенного шока).

Также нами было отмечено, что препарат, обладая действием антиконвульсанта, после купирования явлений спинального шока и восстановления рефлексов, уменьшал проявления мышечной спастики в раннем периоде позвоночно-спинномозговой травмы.

Более доказательным являлось применение препарата у пациента без признаков компрессии спинного мозга костными структурами поврежденного позвонка (травма по типу SCIWORA). Декомпрессивная операция не производилась. Информативным являлось контрольное проведение МРТ исследования до и после применения препарата. На снимках хорошо визуализируется динамика вторичных изменений спинного мозга (Рисунок 1).

Магнитно-резонансная томография является ведущим исследованием в диагностике изменений спинного мозга и через 24 часа с момента травмы, позволяет выявить развитие вторичных изменений (отека и ишемии).

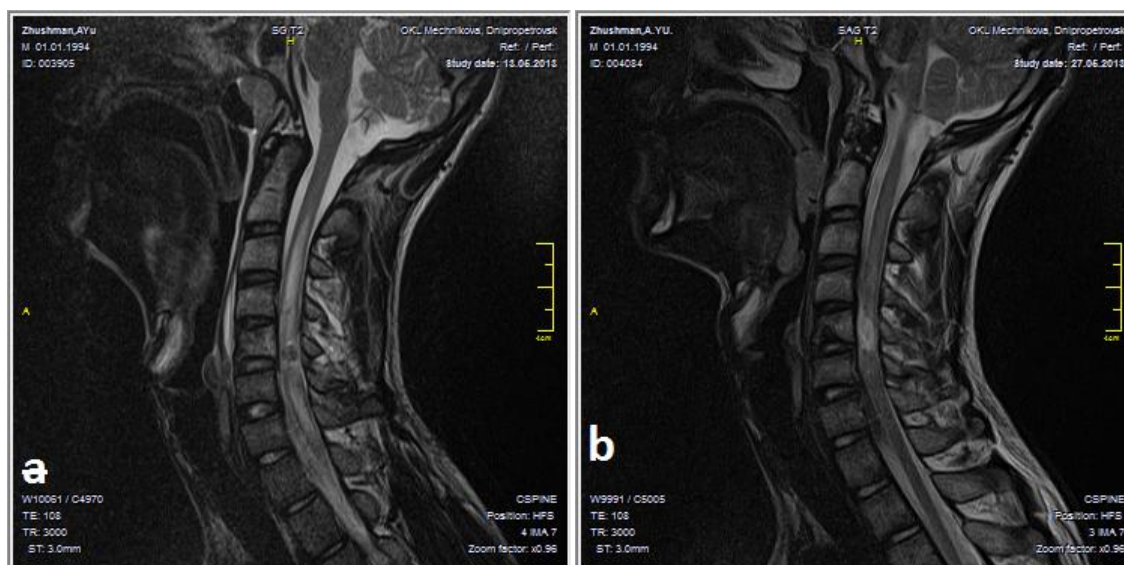


Рис.1. Ушиб спинного мозга на уровне C5-C6. Травма по типу SCIWORA. МРТ исследование выполненное на 2-е сутки после травмы, до применения рилузола (а). МРТ исследование выполненное через 14 дней, на фоне приема препарата (b).

Также через 18 дней в неврологическом статусе отмечалась положительная динамика: уровень неврологических расстройств по ASIA – B, восстановились движения в 3-х ключевых группах мышц (сгибателях и разгибателях предплечья, разгибателях кисти до 2-х баллов, уровень анестезии опустился до L3-4, отмечается чувство наполнения мочевого пузыря).

Пациентам через каждые 7 суток проводили клинические исследования крови и мочи. Лечение с использованием рилузола в комплексной терапии больных с позвоночно-спинномозговой травмой показало

хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. При оценке клинико-лабораторных показателей изменений функционального состояния почек и печени, липидного профиля не отмечено.

Выводы:

1. Применение рилузола ограничивает развитие вторичных изменений спинного мозга в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы.
2. Препарат уменьшает проявления мышечной спастики в раннем периоде травмы.
3. Нейрогенный шок при приеме рилузола менее длительный.
4. Комплексный подход в лечении с использованием рилузола открывает значительные перспективы в лечении этой патологии.

#### Список литературы

1. Azbill RD, Mu X, Springer JE. Riluzole increases highaffinity glutamate uptake in rat spinal cord synaptosomes. Brain Res 2000;871(2):175-180
2. Fehlings MG, Vaccaro AR, Boakye M, et al. Essentials of Spinal Cord Injury: Basic Research to Clinical Practice. Thieme, New York 2013
3. Li S, Mealing GA, Morley P, Stys PK. Novel injury mechanism in anoxia and trauma of spinal cord white matter: glutamate release via reverse Na<sup>+</sup> - dependent glutamate transport. J Neurosci 1999;19(14):16
4. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD001447
5. Mu X, Azbill RD, Springer JE. Riluzole and methylprednisolone combined treatment improves functional recovery in traumatic spinal cord injury. J Neurotrauma 2000;17(9):773-780
6. Nashmi R, Fehlings MG. Changes in axonal physiology and morphology after chronic compressive injury of the rat thoracic spinal cord. Neuroscience 2001;104(1):235-251
7. Schwartz G, Fehlings MG. Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. J Neurosurg 2001;94(2):245-256
8. Shortland PJ, Leinster VH, White W, Robson LG. Riluzole promotes cell survival and neurite outgrowth in rat sensory neurons in vitro. Eur J Neurosci 2006;24(12):3343-3353
9. Tator CH. Update on pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury. Brain Pathol 1995;5(4):413

## СЕКЦИЯ №24.

### НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 14.01.11)

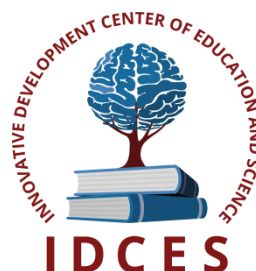
#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОКУЛОФАРИНГЕАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ТЕЙЛОРА

**Трубицына М.В., Визило Т.Л., Пронских И.В., Левченко Т.В.**

Федеральное государственное бюджетное лечебно – профилактическое учреждение «Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров», г.Ленинск – Кузнецкий

Окулофарингеальная мышечная дистрофия (ОФМД) относится к прогрессирующим аутосомным мышечным дистрофиям из группы нейромышечных заболеваний с поздним началом, встречается в двух генетических вариантах: аутосомно-рецессивном и аутосомно-доминантном [1,2]. Аутосомно-доминантный вариант заболевания был впервые описан Victor и соавторами в 1962 году. Первые симптомы возникают на 4–5-м десятилетиях жизни и характеризуются сочетанием дисфагии с прогрессирующим птозом верхних век, отмечается распространение симптомов мышечной слабости на мышцы плечевого и тазового поясов. Фарингеальные расстройства обусловлены включением в процесс констрикторов глотки, что затрудняет глотание [1,2,3]. Аутосомно-рецессивный вариант заболевания впервые был описан Fried и соавторами в 1975 г. Для этой формы болезни характерно более раннее начало и вовлечение в процесс дистальных групп мышц конечностей [1,2,4]. При электронейромиографическом обследовании (ЭНМГ) больных с ОФМД определяют первично-мышечный характер поражения [1,2,5]. При морфологическом исследовании выявляют нитевидные образования в ядрах скелетных мышц, имеющие ветвящуюся трубчатую структуру, атрофические изменения в мышечных волокнах 1-го типа [1,2,5]. Опасность ОФМД состоит в прогрессировании с нарастающей дисфагией и требует

**ИННОВАЦИОННЫЙ ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ**  
**INNOVATIVE DEVELOPMENT CENTER OF EDUCATION AND SCIENCE**



## **АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ**

### **Выпуск II**

**Сборник научных трудов по итогам  
международной научно-практической конференции  
(10 февраля 2015г.)**

**г. Новосибирск  
2015 г.**

Печатается в авторской редакции  
Компьютерная верстка авторская

Подписано в печать 11.02.2015.  
Формат 60×90/16. Бумага офсетная. Усл. печ. л. 19,8.  
Тираж 250 экз. Заказ № 32.

Отпечатано по заказу ИЦРОН в ООО «Ареал»  
603000, г. Нижний Новгород, ул. Студеная, д. 58